

TAINA METHUEN

LL

Ylilääkäri, Fimea

PEGLOTIKAASI

Krystexxa 8 mg konsentraatti infuusioliuosta varten, Savient Pharma Ireland Limited

Peglotikaasi on uusi lääke vaikean, kroonisen, huonosti hoitoon reagoivan kihdin hoitoon. Peglotikaasia annetaan laskimonsisäisenä infuusiona 2 viikon välein. Mahdollisten vakavien haittavaikutusten, anafylaksian ja infuusioreaktioiden, vuoksi hoito vaatii esilääkityksen ja seurantaa. Vasta-aineiden muodostuminen voi heikentää lääkkeen tehoa.

Kihti on ensisijaisesti niveloireina ilmenevä metabolinen sairaus, jonka taustalla on pitkäkestoinen hyperurikemia. Akuutti kihtikohtaus syntyy, kun huonosti liukenevat virtsahapon suolat eli uraattit kiteytyvät niveliin ja aiheuttavat voimakkaan tulehdusreaktion. Ellei hyperurikemiaa hoideta, kohtaukset uusiutuvat lähes varmasti ja vuosien kuluessa potilaalle voi kehittyä krooninen kihti, jonka ilmentymiä ovat jatkuvat nivelkiput ja -turvotukset, natriumuraatin kertymät kudoksissa sekä virtsatiekivet.

Kroonisen kihdin hoidon tavoite on pitää seerumin uraattipitoisuus pienempänä kuin 360 $\mu\text{mol/l}$ elämäntapamuutosten ja hyperurikemialääkityksen avulla. Krystexxa on tarkoitettu vakavan, invalidisoivan, kroonisen kihdin (johon liittyy virtsahappokyhmyjä) hoitoon aikuispotilaille, joilla voi esiintyä nivelten eroosiota ja joilla seerumin virtsahappopitoisuus ei ole normalisoitunut ksantiinioksidaasin estäjien suurimmalla hyväksyttävällä annoksella tai joille ne ovat vasta-aiheisia. Päätöksen Krystexxa-hoidon aloittamisesta on perustuttava jatkuvaan ja potilaskohtaiseen hyötyjen ja riskien arvioon.

Suosittelava annos on 8 mg peglotikaasia laskimonsisäisenä infuusiona 2 viikon välein. Ennen infuusiota potilaalle annetaan infuusioon liittyvien reaktioiden riskiä pienentävää esilääkitystä, esimerkiksi antihistamiinia edeltävänä iltana ja uudelleen noin 30 minuuttia ennen infuusiota sekä parasetamolia ja kortikosteroidia juuri ennen jokaista infuusiota.

Hoidon aloittavan ja sitä valvovan erikoislääkärin on oltava perehtynyt refraktaarisen eli huonosti hoitoon reagoivan kroonisen kihdin diagnosointiin ja hoitoon. Seerumin virtsahappopitoisuutta on seurattava ennen jokaista infuusiota. Krystexxa ei saa antaa, jos kaksi peräkkäistä pitoisuutta ovat yli 360 $\mu\text{mol/l}$. Hoidon kesto määräytyy vasteen ylläpitämisen ja kliinisen arvion mukaan.

Farmakologia

Peglotikaasi on urikaasientsyymi, joka on konjugoitu mPEGiin. Se katalysoi virtsahapon muuntumista inertiksi allantoiiniksi, joka poistuu munuaisten kautta. Näin seerumin virtsahappopitoisuus laskee ja seerumin virtsahapon ja kudoksiin varastoituneen mononatriumuraatin välille syntyy konsentraatiogradientti, jolloin uraatti lähtee liikkeelle kudoksista ja se voidaan muuntaa allantoiiniksi. Kliinisissä kokeissa virtsahapon keskimääräinen pitoisuus plasmassa (PUA) laski arvoon 0,7 mg/dl noin 24 tunnin kuluttua ensimmäisestä peglotikaasianoksesta. Lumeryhmän potilailla PUA oli keskimäärin 8,2 mg/dl.

Krystexxa annettiin laskimonsisäisenä infuusiona, ja aloitusannokselle Tmax oli 2,25 tuntia. Kertyminen oli mahdollista peglotikaasin pitkän puoliintumisaian (214 tuntia) vuoksi. Keskimääräinen Cmax oli 2,17 $\mu\text{g/ml}$ ja AUC_{0-t} 445 h* $\mu\text{g/ml}$. Peglotikaasi poistuu todennäköisesti virtsan kautta. Ikä, sukupuoli ja paino eivät

vaikuttaneet farmakokinetiikkaan. Puhdistuma oli 0,0145 l/h, kun anti-peglotikaasien vasta-aineissa ei tapahtunut nousua ja 0,0193 l/h, kun nousua tapahtui. Vastaavat jakautumislavuudet olivat 4,45 l ja 5,77 l.

Teho

Krystexxan teho ja turvallisuus arvioitiin kahdessa III-vaiheen tutkimuksessa. Niihin osallistui 212 kroonista kihtiä sairastavaa potilasta, joilla ei saatu vastetta allopurinolilla. Potilaat satunnaistettiin (2 : 2 : 1) saamaan 8 mg peglotikaasia 2 tai 4 viikon välein tai lumelääkettä 6 kuukauden ajan. Lähtötilanteessa virtsahapon keskimääräinen PUA oli 9,8 mg/dl. Potilailla oli keskimäärin 10 kihtikohtausta edeltäneiden 18 kuukauden aikana, ja 71 %:lla potilaista oli virtsahappokyhmyjä.

Kummankin tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli niiden hoitovasteen saaneiden potilaiden osuus, joiden PUA-arvo oli alle 6 mg/dl (360 µmol/l) vähintään 80 % ajasta 3 ja 6 kuukauden aikana. Hoitovaste oli keskeytymätön yhteensä 42 %:lla potilaista (36/85), joille lääkettä annettiin 2 viikon välein. 4 viikon hoito-ohjelma osoitti tehon, mutta infuusioreaktiot olivat yleisempiä. Lumelääkkeelle ei tullut vastetta. Kuudentena kuukautena täydellisen vasteen (vähintään yksi kyhmy parani täysin, eikä potilaalla ilmennyt uusia kyhmyjä tai muiden pahenemista) saavuttaneiden potilaiden osuus oli 29 % peglotikaasiryhmässä ja 6,9 % lumeryhmässä.

Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmät vakavat haittavaikutukset olivat anafylaksia, jota esiintyi 6,5 %:lla potilaista; infuusioreaktiot, joita esiintyi 26 %:lla potilaista ja kihtikohtaukset, jotka olivat yleisiä 3 ensimmäisen kuukauden aikana.

Anti-peglotikaasin vasta-aineita muodostui 89 %:lla peglotikaasia saaneista potilaista ja lumeryhmässä 15 %:lla. Myös anti-PEG-vasta-aineita muodostui 41 %:lle peglotikaasipotilaista. Suuriin vasta-ainetitte-reihin liittyi yleisimmin infuusioreaktioita ja kohonneita virtsahappopitoisuuksia. Pienellä osalla peglotikaasi-

hoitoa saaneilla potilailla sydämen vajaatoiminta paheni. Markkinoille tulon jälkeen on myös ilmoitettu vakavia anafylaktisia reaktioita.

Pohdinta

Länsimaissa 1–2 % väestöstä sairastaa kihtiä. Tauti on viimeisten vuosikymmenien aikana yleistynyt ja oireet ovat vaikeampia, potilaat ovat aiempaa vanhempia ja heillä on enemmän liitännäissairauksia. Kihdin hoitotulokset ovat olleet epätydyttävät, ja ongelmina ovat olleet diagnostiikan epävarmuus, selkeiden hoitosuosittelujen puute, elämäntapojen muuttamisen vaikeus, hyperurikemialääkityksen vaihtoehtojen vähyys, huono siedettävyyden ja potilaiden huono sitoutuminen pitkäaikaiseen lääkkitykseen. Refraktaarinen kihti on myös yleistynyt. Viime vuosina tietämys kihdin patogeneesistä on kuitenkin lisääntynyt, hoitosuosittelut ovat terävöityneet ja taudin lääkehoidon on tullut uusia vaihtoehtoja.

Krystexxa on uusi lääke vaikean refraktaarisen kihdin hoitoon. Sen osoitettiin vähentävän merkittävästi plasman uraattipitoisuutta lumelääkkeeseen verrattuna. Koska yhteiskäyttö suun kautta annettavan uraattipitoisuutta laskevan lääkkityksen kanssa voi peittää peglotikaasin puutteelliseen hoitovasteeseen liittyvän uraattipitoisuuden nousun, samanaikaista käyttöä ei suositella peglotikaasiin liittyvän suurentuneen infuusioreaktioiden ja anafylaksian riskin vuoksi. Mahdollisten vakavien haittavaikutusten vuoksi hoito vaatii esilääkkityksen ja tarkan seurannan. Kihtipotilaiden sydän- ja verisuonitautien ja niiden riskitekijöiden hoitoon tulee myös kiinnittää erityistä huomiota. Lisäksi on huomioitava, että pitkäaikaisesta peglotikaasihoidosta on vain vähän tietoa. ■

Kirjallisuutta

Isomäki H. Kihti. *Duodecim* 2001; 117: 1843–7.

Julkunen H. Kihti yleistyy – näkökohtia diagnostiikasta ja hoidosta. *Suom Lääkäril* 2009; 64: 805–12.

Julkunen H, Konttinen YT. Kihdin muuttuva kuva. *Duodecim* 2010; 126: 1477–85.

Krystexxa-lääkevalmiste on saanut myyntiluvan 8.1.2013. Myyntiluvan haltijan on tuotava valmiste kauppaan ainakin yhdessä EU-maassa 3 vuoden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

Lääkevalmistetta koskeva Euroopan julkinen arviointilausunto (EPAR) löytyy osoitteesta www.ema.europa.eu käyttämällä Search for medicines -toimintoa. Tieteellinen arviointi löytyy välilehdeltä Assessment history ja suomenkielinen valmisteyhteenveto välilehdeltä Product information.